

神経機能学分野

Division of Neuromedical Science

| | | | |
|-------|----------------|---------------------|---------------------------|
| 准教授 | 東田 千尋 | Associate Professor | Chihiro Tohda (Ph.D.) |
| 助教 | 久保山 友晴 | Assistant Professor | Tomoharu Kuboyama (Ph.D.) |
| 博士研究員 | 李 英娥 (3月まで) | Postdoctoral Fellow | Young-A Lee (Ph.D.) |
| 技能補佐員 | 小林 紗綾香 (11月より) | Research Assistant | Sayaka Kobayashi |

◇研究目的

本分野では、神経回路網が破綻することによって機能不全が進行あるいは永続する難治性神経変性疾患（主としてアルツハイマー病、脊髄損傷）をターゲットとして研究を行っている。神経回路網破綻のメカニズムと、それを改善させるストラテジーの鍵となる生体の分子メカニズムを解明することで、神経回路網が破綻した後からでもこれら疾患における神経機能を正常に回復させるような、根本的治療戦略としての“神経回路網再構築薬”の開発を目指している。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの記憶障害を顕著に改善する漢方方剤や生薬由来成分を見出している。脊髄損傷研究においても、モデルマウスの運動機能障害を顕著に改善する薬物を、伝統薬物の解析をもとに発見してきた。また現在、これら伝統薬物由来の低分子化合物による新たなシグナリングの解析を、神経回路網再構築の鍵を握る分子を解明する視点で進めている。伝統薬物由来の化合物や、漢方方剤の、多面的で新しい作用機序の解明に、多層的・動的実験手法で迫っている。

このように、伝統薬物研究と神経科学を融合させ、創薬と病態解析へ展開させる独創的で有益なアプローチとして「伝統薬物-based 創薬」を提案し実践している。

◇研究概要

- 1) 中枢神経における神経ネットワーク再構築を促進する分子機序の包括的解明
- 2) 伝統薬物-based 創薬による、アルツハイマー病および脊髄損傷に対する根本的治療薬の研究
- 3) アルツハイマー病および脊髄損傷において軸索再生不全となる分子機序の解明

◇原著論文

- 1) Tohda C., Lee Y.A., Goto Y., Nemere I.: Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D₃-MARRS. *Sci Rep.* 3: 3395, 2013.
- 2) Kuboyama T., Luo X., Park K., Blackmore M.G., Tojima T., Tohda C., Bixby J.L., Lemmon V.P., Kamiguchi H.: Paxillin phosphorylation counteracts proteoglycan-mediated inhibition of axon regeneration. *Exp Neurol.* 248: 157-169, 2013.
- 3) Sugimoto K., Tamura K., Tohda C., Toyooka N., Nemoto H., Matsuya Y.: Structure-activity-relationship studies on dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes as an anti-Alzheimer's disease agent. *Bioorg Med Chem.* 21(15): 4459-4471, 2013.
- 4) Teshigawara K., Kuboyama T., Shigyo M., Nagata A., Sugimoto K., Matsuya Y., Tohda C.: A novel compound, denosomin, ameliorates spinal cord injury via axonal growth associated with astrocyte-secreted vimentin. *Br J Pharmacol.* 168(4): 903-919, 2013.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) 東田千尋：伝統薬物をベースとしたアカデミア創薬。第3回和漢研・がん研ジョイント

- セミナー アカデミア創薬の心・技・体, 2013, 2, 14-15, 金沢.
- 2) 矢島久成, 杉本健士, 湊大志郎, 東田千尋, 松谷裕二: 新規アルツハイマー治療薬創製を目指したデノソミン-VD3 ハイブリッドの設計と合成. 日本薬学会第 133 年会, 2013, 3, 27-30, 横浜.
 - 3) Tanabe N., Kuboyama T., Miyanaga S., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Investigation of crude drugs effective for spinal cord injured mice. Neuro 2013, 2013, 6, 20-23, 京都.
 - 4) Kuboyama T., Nishiko H., Tohda C.: Endocytosis-mediated axonal growth cone degeneration induced by amyloid β . Neuro 2013, 2013, 6, 20-23, 京都.
 - 5) Shigyo M., Teshigawara K., Kuboyama T., Nagata A., Sugimoto K., Matsuya Y., Tohda C.: A novel compound, Denosomin, promotes axonal growth via astrocytes secreting vimentin after spinal cord injury. Neuro 2013, 2013, 6, 20-23, 京都.
 - 6) Tohda C., Urano T., Umezaki M., Kuboyama T.: Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D₃-MARRS (Pdla3/ERp57) and improves memory dysfunction and axonal degeneration in Alzheimer's disease model 5XFAD mice. Neuro 2013, 2013, 6, 20-23, 京都.
 - 7) 久保山友晴, 執行美智子, 東田千尋: 新規化合物 denosomin はアストロサイトからの vimentin 放出を促進して脊髄損傷マウスの運動機能を改善させる. 平成 25 年度神経糖鎖生物学夏の班会議; 2013, 7, 23-25, 滋賀.
 - 8) 柴原直利, 条美智子, 小松かつ子, Zhu Shu, 門脇真, 山本武, 東田千尋, 紺野勝弘, 数馬恒平: 「伝統薬物データベース」の構築 (3). 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9, 1, 金沢.
 - 9) 渡り英俊, 嶋田豊, 東田千尋: 加味帰脾湯の tau リン酸化持続抑制によるアルツハイマー病改善作用. 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9, 1, 金沢.
 - 10) 田辺紀生, 久保山友晴, 数馬恒平, 紺野勝弘, 東田千尋: 脊髄損傷の運動機能改善効果を持つ漢方生薬の研究. 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9, 1, 金沢.
 - 11) 執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋: Ashwagandha 成分 Somnifone の誘導体 Denosomin のアストロサイトを介した脊髄損傷改善作用. 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9, 1, 金沢.
 - 12) 矢島久成, 杉本健士, 湊大志郎, 東田千尋, 松谷裕二: デノソミン-VD3 ハイブリッドの設計と合成を基盤とした新規アルツハイマー治療薬の開発研究. 複素環化学討論会, 2013, 10, 17-19, 岐阜.
 - 13) 甲田将章, 上山健彦, 執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋, 齋藤尚亮, 甲村英二: 脊髄損傷後の機能回復に低分子量タンパク質 Rac が関与する. 日本脳神経外科学会 第 72 回学術総会, 2013, 10, 16-18, 横浜.

招待講演

- * 1) 東田千尋: 「神経細胞の一部を再生させることによる脊髄損傷の運動機能改善」に向けて. 平成 25 年度全国脊髄損傷者連合会総会第 12 回富山大会, 2013, 6, 8, 砺波.
- * 2) 東田千尋: 「アルツハイマー病を改善する和漢薬」. 第 31 回湯本求真学術講演会, 2013, 7, 28, 金沢.

◇その他

その他の講演

- 1) 東田千尋: NPO 法人富山のくすし 漢方医学と生薬講座「現代医療における和漢薬の有用性と可能性」2013, 1, 19, 富山.
- 2) 東田千尋: イブニング技術交流サロン「和漢薬研究から挑む難治性神経疾患の治療薬開発」2013, 2, 1, 富山.

受賞

- 1) 渡り英俊：第30回和漢医薬学会学術大会 優秀発表賞。「加味帰脾湯の tau リン酸化持続抑制によるアルツハイマー病改善作用」。2013, 8, 31-9, 1, 金沢。

新聞・雑誌・テレビ

- 1) 知の明日を築く 富山大和漢医薬学総合研究所「漢方で現代医療補う」。日本経済新聞（朝刊）；2013, 8, 15.
- 2) 解剖 先端拠点「富山大和漢総研、東西医薬融合へ」。日本産業経済新聞（朝刊）；2013, 12, 12.
- 3) Science&Tech. 「ヤマイモ成分で記憶力を向上」。日本経済新聞（朝刊）；2013, 12, 24.
- 4) 加味帰脾湯 タウ蛋白リン酸化の抑制による抗アルツハイマー病作用。Medical Tribune (2013) 10月24, 31日 (VOL.46 NO.43,44) p.10.
- 5) 苦参 脊髄損傷による機能障害を改善。Medical Tribune (2013) 10月24, 31日 (VOL.46 NO.43,44) p.10.

特許

- 1) 東田千尋：特願 2013-008136, 2013, 1, 21.
- 2) 東田千尋：PCT出願 PCT/JP2013/70064, 2013, 7, 24.

◇共同研究

- 1) 小松かつ子：富山大学，「神経変性疾患に有効な伝統薬物分子の探索とその治療戦略」
- 2) 松谷裕二：富山大学，「withanolide類の研究」「新規化合物の神経保護作用の研究」
- 3) 東亜製薬（韓国）
- 4) タカラバイオ株式会社：「アルツハイマー症モデル動物を用いた認知症予防食品の開発」
- 5) 上口裕之：理化学研究所，「軸索再生不全の機序を解明するための研究」
- 6) 梅寄雅人：富山大学，「生薬成分の薬効機構の解明」
- 7) 紺野勝弘：富山大学，「富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究」
- 8) 豊岡尚樹，森寿，水口峰之：富山大学，「構造活性相関に基づく神経変性疾患新規分子標的治療薬の開発拠点形成」
- 9) 上山健彦：神戸大学バイオシグナル研究センター，「各種ノックアウトマウスを用いた脊髄損傷におけるアストロサイトの機能解析」
- 10) 酒井隆一：北海道大学水産科学研究院，「アルツハイマー病の記憶障害を改善する海洋天然物の探索」

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金，基盤研究 C（代表：東田千尋，連携：久保山友晴）「慢性期脊髄損傷の回復を目指す研究－多能的新規化合物デノソミンの作用機序－」
- 2) 文部科学省研究費補助金，若手研究 B（代表：久保山友晴）「細胞接着斑形成に着目した神経軸索再生法開発のための基礎研究」
- 3) 武田科学振興財団薬学系研究奨励研究助成（代表：久保山友晴）「アルツハイマー病における軸索の変性と正常化機構のライブイメージング解析」
- 4) 文部科学省研究費補助金，基盤研究 A（連携：東田千尋）「うつ病のすべてがわかる和漢薬：発病機序の分子的解明から新規抗うつ薬開発まで」
- 5) 文部科学省研究費補助金，基盤研究 B 海外（分担：東田千尋）「薬用資源植物の多様性を利用した伝統薬の永続的利用プログラムの構築」
- 6) 厚生労働科学研究事業（分担：東田千尋）「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報デー

- タベース構築のための基盤整備に関する研究班」
- 7) 富山県「和漢薬・バイオテクノロジー研究」(代表：東田千尋，分担：久保山友晴)「富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究」
 - 8) 文部科学省研究費補助金，新学術領域研究(連携：久保山友晴)「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明」

◇非常勤講師

- 1) 東田千尋：「認知症への挑戦～和漢薬の有用性～」，富山県民生涯学習カレッジ ふるさと発見講座 人間探究コース「ふるさとの知と技」，2013, 7, 3，高岡.

◇研究室在籍者

学部 3 年生：谷江良崇，楊熙蒙
学部 4 年生：工藤風紗，寺崎紗有理
大学院修士 1 年：田辺紀生
大学院博士 1 年：執行美智子
大学院博士 1 年：楊志友
博士 研究員：李英娥 (2013, 3 まで)
民間等共同研究員：崔聖賢 (2013, 11 まで)
派遣大学院博士 3 年：渡り英俊 (富山大学医学部・和漢診療学，2010, 10 より)